

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C.20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: <b>21 October 1999 (21.10.99)</b>	
International application No.: <b>PCT/EP98/05011</b>	Applicant's or agent's file reference: <b>FR3365</b>
International filing date: <b>07 August 1998 (07.08.98)</b>	Priority date: <b>08 August 1997 (08.08.97)</b>
Applicant: <b>SOMMERMEYER, Klaus et al</b>	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

**27 January 1999 (27.01.99)**

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer:  J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang  
John-F.-Kennedy Strasse 4  
D-65189 Wiesbaden  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 22 October 1998 (22.10.98)
--

Applicant's or agent's file reference FR3365	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/EP98/05011	International filing date (day/month/year) 07 August 1998 (07.08.98)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 08 August 1997 (08.08.97)
Applicant <b>FRESENIUS AG et al</b>	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
08 Augu 1997 (08.08.97)	197 34 370.8	DE	20 Octo 1998 (20.10.98)
08 Octo 1997 (08.10.97)	197 44 353.2	DE	20 Octo 1998 (20.10.98)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer  S. Baharlou  Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

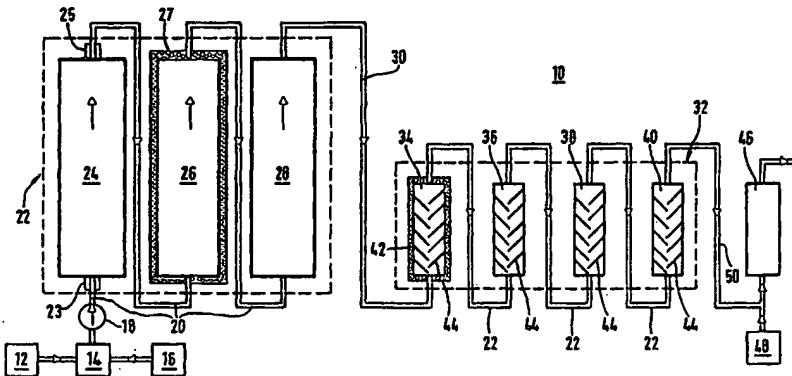
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C08B 30/12, 31/12, A61K 31/72	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/07743  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1999 (18.02.99)
--	----	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05011	(81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, CN, MX, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 7. August 1998 (07.08.98)	Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.
(30) Prioritätsdaten: 197 34 370.8 8. August 1997 (08.08.97) DE 197 44 353.2 8. Oktober 1997 (08.10.97) DE	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): FRESENIUS AG [DE/DE]; Gluckensteinweg 5, D-61350 Bad Homburg (DE).	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SOMMERMEYER, Klaus [DE/DE]; In der Laubach 26, D-61191 Rosbach (DE). HENNING, Klaus [DE/DE]; Landrat-Beckmann-Strasse 21, D-61250 Usingen (DE). GÖRG, Michael [DE/DE]; Wiesenstrasse 3, D-61197 Florstadt (DE). MAUL, Thomas [DE/DE]; Friedbergstrasse 62, D-61169 Friedberg-Ockstadt (DE).	
(74) Anwälte: LUDERSCHMIDT, Wolfgang usw.; John-F.-Kennedy-Strasse 4, D-65189 Wiesbaden (DE).	

(54) Title: METHOD FOR THE CONTINUOUS PRODUCTION OF HYDROLYTICALLY BROKEN DOWN AND POSSIBLY SUBSTITUTED STARCH, USE OF HYDROLYTICALLY BROKEN DOWN STARCH AND DEVICE FOR PRODUCING SAME

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR KONTINUIERLICHEN HERSTELLUNG VON HYDROLYTISH ABGEBAUTER GGFLS. SUBSTITUIERTER STÄRKE, VERWENDUNG DER HYDROLYTISH ABGEBAUTEN STÄRKE UND VORRICHTUNG ZU IHRER HERSTELLUNG



## (57) Abstract

The invention relates to a method for the continuous production of hydrolytically broken down starch or hydrolytically broken down substituted starch products such as hydroxyethyl- or hydroxypropyl starch. The invention essentially consists of carrying out most of the hydrolytic breakdown in a pipe-shaped, temperature-controlled reactor (22) having no mixing elements. The remaining breakdown is carried out in one or more reactors (34-40) fitted with mixing elements (fine hydrolysis). The product obtained can be used both in the food industry and for medical purposes, especially as plasma diluent.

## (57) Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauter substituierter Stärkeprodukte wie Hydroxyethyl- oder Hydroxypropyl-Stärke beschrieben. Das Verfahren besteht im wesentlichen darin, daß man den Hauptteil des hydrolytischen Abbaus in einem rohrförmigen temperierten Reaktor (22) durchführt, der keine Mischelemente aufweist. Der restliche Teil des Abbaus wird in einem oder mehreren, mit Mischern versehenen Reaktoren (34-40) (Feinhydrolyse) durchgeführt. Das erhaltene Produkt läßt sich sowohl in der Lebensmittelindustrie als auch für medizinische Zwecke, insbesondere als Plasmastreckmittel, verwenden.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Amenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

420 Rec'd PCT/PTO 08 FEB 2000

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter ggfs.  
substituierter Stärke, Verwendung der hydrolytisch abgebauten Stärke und  
Vorrichtung zu ihrer Herstellung

Beschreibung

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke  
bzw. hydrolytisch abgebauten substituierten Stärkeprodukten.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauter substituierter Stärkeprodukte, wie Hydroxyethylstärke oder Hydroxypropylstärke, die Verwendung der gemäß der Erfindung hergestellten Produkte im medizinischen Bereich, insbesondere als Plasmastreckmittel, sowie eine Vorrichtung zur Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauten substituierten Stärkeprodukten.

Es ist bekannt, Stärke und substituierte Stärkeprodukte, wie Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylstärke, hydrolytisch abzubauen. So wird in der DE-OS 30 000 465 ein Verfahren zur Herstellung eines Stärkehydrolysats beschrieben, bei dem  $\alpha$ -Amylase verwendet wird. Das dort beschriebene Verfahren arbeitet sehr kompliziert und ist nicht ohne weiteres kontinuierlich durchzuführen. Es ist im übrigen nur beschränkt anwendbar.

Auch in der DE-A1-33 13 600 wird ein Verfahren zum hydrolytischen Abbau von Stärke beschrieben, bei dem  $\alpha$ -Amylase, beta-Amylase oder Pullulanase eingesetzt wird, wobei die Stärke vor oder nach der Hydrolyse zum Beispiel mit Ethylenoxid substituiert werden kann.

Der Abbau von Hydroxyethylstärke zu einem Produkt, das als Plasma-Expander eingesetzt werden kann, wird u.a. in der EP-A1-0 402 724 beschrieben.

Die Überführung derartiger Verfahren in den kontinuierlichen Maßstab ist nicht ohne weiteres möglich. Es besteht somit ein Bedürfnis nach einem kontinuierlichen Verfahren, das wirtschaftlich arbeitet und das zu Produkten führt, die auf den verschiedensten Gebieten eingesetzt werden können.

Bekanntlich werden gerade an die Produkte, welche auf medizinischem Gebiet verwendet werden, hohe Anforderungen gestellt. Zum einen benötigt man Produkte, die beim Patienten keine Allergie hervorrufen, zum anderen soll die Abbaurate, d.h. der Konzentrationsabfall innerhalb der ersten 24 Stunden, beim Patienten sehr hoch sein und die Organhalbwertszeit kurz sein. Im übrigen hängt die klinische Verwendbarkeit von abgebauten Stärkeprodukten sehr stark von den physikalisch chemischen Eigenschaften ab. In diesem Zusammenhang wird auf die Arbeiten von Klaus Sommermeyer et al. verwiesen, die u.a. in *Krankenhauspharmacie 8*, (8271/8) (1987) und *starch/Stärke 44* (5), 173-9(1992) erschienen sind.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke bzw. hydrolytisch abgebauter substituierter Stärkeprodukte zur Verfügung zu stellen, das wirtschaftlich arbeitet, mit dem die Eigenschaften der Abbauprodukte gezielt eingestellt werden können, das sich mit geringem apparativen und verfahrenstechnischen Aufbau durchführen lässt und das zu Produkten führt, die insbesondere im medizinischen Bereich und in der Lebensmitteltechnologie eingesetzt werden können.

Diese Aufgabe wird durch ein Verfahren gemäß Patentanspruch 1 gelöst. In den Patentansprüchen 2 bis 9 werden weitere vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der nach einem Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 9 hergestellten Produkte als Plasmastreckmittel bzw. zur Herstellung von Dialyselösungen. Ein weiterer Gegenstand

der Erfindung ist eine Vorrichtung zur Durchführung eines Verfahrens zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauten Stärkederivaten gemäß den Ansprüchen 11 bis 13.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens können übliche Stärken eingesetzt werden, wie beispielsweise Kartoffelstärke, Weizenstärke, Maniocstärke und dergleichen. Besonders geeignet sind die an Amylopectin reichen Stärken, wie die wachsartige Milo (SORGHUM)-Stärke, Maisstärke oder Reisstärke. Die Stärken können modifiziert oder nicht modifiziert eingesetzt werden; die Stärke kann auch bereits als teilabgebaute Stärke zum Einsatz gelangen. Als modifizierte Stärken werden insbesondere Hydroxypropyl- und bevorzugt Hydroxyethylstärke eingesetzt.

Die Modifizierung kann vor der Hydrolyse, jedoch auch nach der Hydrolyse durchgeführt werden. Bevorzugt wird jedoch vor der Hydrolyse modifiziert, insbesondere ethoxyliert.

Die abzubauende modifizierte oder nicht-modifizierte Stärke wird vorteilhafterweise als wässrige Lösung oder Suspension eingesetzt, wobei unter Suspension auch in Wasser befindliche, Stärke enthaltende Körner zu verstehen sind. Die Konzentration an Stärke oder modifizierter Stärke in der Lösung bzw. der Suspension kann in weiten Grenzen eingestellt werden.

Man kann die Konzentration bereits vor der Hydrolyse im Hinblick auf den gewünschten Verwendungszweck des Endprodukts einstellen; ferner ist es möglich, durch die Wahl der Konzentration in Zusammenspiel mit weiteren Parametern, wie Hydrolysetemperatur, Verweilzeiten usw., das Eigenschaftsprofil des Endprodukts zu beeinflussen. Vorzugsweise beträgt die Konzentration 25-30 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht.

Nach Versetzen mit einem Hydrolysierungsmittel, insbesondere einer Mineralsäure, wie Salzsäure, wird auf die gewünschte Temperatur erhitzt oder gekühlt,

vorzugsweise mit Hilfe von Wärmeaustauschern.

Die Suspension bzw. Lösung wird sodann einem rohrförmigen temperierten Reaktor zugeleitet, wobei unter Reaktor auch eine Vielzahl von Reaktoreinheiten zu verstehen ist, die nacheinander geschaltet sind. Der Reaktor ist auf die gewünschte Hydrolysiertemperatur temperiert, vorzugsweise auf 70-80°C. Das zu hydrolysierende Gut wird dem rohrförmigen Reaktor von unten, d.h. gegen die Schwerkraft, zugeführt, so daß sich die Suspension bzw. Lösung von unten nach oben, d.h. in aufsteigender Richtung, bewegt. Sofern mehrere Reaktoreinheiten eingesetzt werden, sind sämtliche Reaktoreinheiten parallel ausgerichtet und werden jeweils von unten her angeströmt.

Grundsätzlich ist es möglich, den überwiegenden Teil der Hydrolyse in einem einzigen Rohr durchzuführen. Man kann jedoch auch mehrere rohrförmige Reaktoreinheiten aneinanderreihen, beispielsweise nebeneinander oder übereinander anordnen, was aus Herstellungs- und Handhabungsgründen bevorzugt ist. Das Überleiten des Hydrolyseguts von einer Reaktoreinheit in die nächste Reaktoreinheit kann in einfacher Weise z.B. mit Rohrverbindungen, ggf. unter Zwischenschaltung von regelbaren Pumpen erfolgen.

Die Rohrreaktoren sind so ausgelegt bzw. die Durchflußgeschwindigkeit ist so bemessen, daß mindestens ein überwiegender Teil der Hydrolyse, d.h. mindestens 60 %, vorzugsweise 85-95 % des Abbaus in den rohrförmigen temperierten Reaktoren stattfindet. Diese Spaltung findet also vorteilhafterweise - wie dies nachstehend ausgeführt wird - als 1. Stufe in Form einer Rohrspaltung statt. Die rohrförmigen Reaktoren enthalten vorzugsweise keinerlei Mischelemente, um eine einheitliche Vorwärtsbewegung der Suspension während der Hydrolyse ohne Vermischen zu gewährleisten. An den Verbindungsrohren können Probeentnahmestellen vorgesehen sein.

Das bereits zu einem überwiegenden Teil abgebauten Produkt, beispielsweise zu 90

%, kann sodann in eine oder mehrere weitere Reaktoren überführt werden, in denen der hydrolytische Abbau bis zum gewünschten Ausmaß (2. Stufe in Form einer Feinspaltung) durchgeführt wird. Bevorzugt wird der Rest der Hydrolyse in der Feinspaltungsstufe in Reaktoren durchgeführt, die statische Mischelemente aufweisen.

Mit Hilfe dieser Reaktoreinheiten ist es möglich, die Hydrolyse bis zu einem vorbestimmten Endwert zu führen und die Feinabstimmung des Verfahrens vorzunehmen. Diese Reaktoren sind deshalb vorteilhafterweise auch mit Mitteln zur Temperaturführung versehen. Auf diese Weise ist es möglich, den gewünschten Hydrolysegrad genau einzustellen. Der Hydrolysegrad wird vorzugsweise mit Hilfe von Viskositätsmessungen überprüft.

Erfnungsgemäß ist es bevorzugt, ein zweistufiges kontinuierliches Spaltungsverfahren, bestehend aus Roh- und Feinspaltung, durchzuführen. Andererseits kann jedoch auch ein einstufiges Spaltungsverfahren entsprechend der Rohspaltung durchgeführt werden, wenn der hydrolytische Abbau nicht notwendigerweise zu einem exakten vorbestimmten Abbaugrad führen muß, sondern innerhalb bestimmter Grenzen schwanken kann.

Die Strömung des flüssigen, zu hydrolysierenden Guts gegen die Schwerkraft hat den Vorteil, daß sich die in einem Reaktor befindlichen Schichten der Lösung/-Suspension praktisch nicht vermischen. Denn durch die Hydrolyse werden kontinuierlich Stärkespaltprodukte mit abnehmender Kettenlänge gebildet, was zur Folge hat, daß die Flüssigkeitsschichten eine immer geringere Viskosität, vom Boden des Reaktors nach oben betrachtet, aufweisen. In dem Reaktor befinden sich also Schichten mit einem stetig abnehmenden Viskositätsgefälle - von unten nach oben gegen die Schwerkraft betrachtet.

Die zu behandelnde Lösung wird bei der Hydrolyse mit einer solchen Geschwindigkeit durch den Reaktor bewegt, die im wesentlichen eine ungestörte Ausbildung dieses Viskositätsprofils gestattet. Nachdem die Reaktorlänge, also die

Reaktionslänge bei dem kontinuierlichen Verfahren fixiert ist, legt die Fördergeschwindigkeit die gesamte Reaktionszeit fest, die in Abhängigkeit des gewählten Hydrolysegrad bestimmt wird.

Wird eine Mehrrohr-Reaktor-Anlage eingesetzt, so sind die Verbindungsrohre in ihrem Querschnitt so bemessen, daß die Schichten mit gleicher Viskosität von dem einen zum anderen Reaktor im wesentlichen ohne Störung, also ohne Vermischen der Schichten, überführt werden können, so daß in der nächsten Reaktoreinheit die Hydrolysebehandlung gegen die Schwerkraft erfolgen kann.

Man kann das Eigenschaftsprofil des erhaltenen Hydrolysats auch durch die Wahl der Konzentration der Anfangslösung bzw. Anfangssuspension sowie des Molekulargewichts der eingesetzten Stärke bzw. Stärkederivate, den Substitutionsgrad, die Hydrolysetemperatur, die Säurekonzentration und dgl. beeinflussen.

Sollen modifizierte abgebaute Stärkeprodukte hergestellt werden, so wird vorzugsweise die Modifizierung der Stärke vor der Hydrolyse vorgenommen. Es ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich und bevorzugt, sowohl das Modifizierungsverfahren als auch das Hydrolyseverfahren voll kontinuierlich durchzuführen.

So kann man Stärke, insbesondere abgebaute Stärke, beispielsweise zur Ethoxylierung mit Ethylenoxid versetzen, wobei dem Gemisch soviel Natronlauge zugefügt wird, daß der gewünschte pH erreicht wird. Dieser pH liegt vorzugsweise im basischen Bereich und kann beispielsweise den Wert 13 haben. Das Mischen und die Reaktion können kontinuierlich durchgeführt werden, wobei die Umsetzung vorzugsweise in einem oder mehreren, hintereinander geschalteten, mit statischen Mischern versehenen Rohrreaktoren stattfindet. Das ethoxylierte Produkt wird sodann, wie vorstehend beschrieben, zwecks Durchführung der Hydrolyse mit Salzsäure versetzt und auf die gewünschte Temperatur gebracht und der Hydrolyse zugeführt.

Es war besonders überraschend, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens möglich ist, kontinuierlich Stärke und/oder modifizierte Stärke hydrolytisch kontinuierlich mit einem einheitlichen Profil im Endprodukt abzubauen. Es war weiterhin besonders überraschend, daß man in den rohrförmigen Reaktoren ohne Durchmischung der Lösung mittels statischer Mischer oder bewegter Mischer ein Hydrolysat mit einer günstigen Molekulargewichtsverteilung erhält, insbesondere daß nicht durch Kanalbildung, wie zu befürchten war, ein sehr breites Molekulargewichtsspektrum entsteht.

Das erfindungsgemäße Verfahren bringt eine wesentliche Vereinfachung des Hydrolyseprozesses und führt somit zu erheblichen Kosteneinsparungen, da für Säurehydrolyseprozesse nur spezielle Stähle (beispielsweise HASTELLOY) eingesetzt werden können, was für Apparaturen, in denen statische Mischer vorhanden sind, sehr kostenaufwendig ist.

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es möglich, gezielt und reproduzierbar ein Hydrolysegut mit bestimmten Eigenschaften, herzustellen. Man kann so exakt definierte Endwerte einstellen wie Molekulargewicht, Molekulargewichtsverteilung, Substitutionsgrad u. dgl. Diese Werte lassen sich reproduzierbar und auf längere Dauer konstant erzielen, während beim sogenannten batch-Betrieb die Schwankungen sehr groß sind und nur schwer zu steuern sind. Dies trifft nicht nur für den Abbau von Stärke zu, sondern auch für den Abbau von modifizierten Produkten, so daß es möglich ist, in Kombination mit einem Modifizierungsverfahren für die verschiedensten Einsatzzwecke Präparate mit den gewünschten Eigenschaften herzustellen.

Das Verfahren ist sehr flexibel und kann weitgehend automatisiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit einer Anlage, wie sie schematisch in der Abbildung dargestellt ist, durchgeführt werden.

Mit 10 ist in der Zeichnung eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Hydrolyse von Stärke oder Stärkederivaten angegeben. Von der Station 12 wird kontinuierlich zu hydrolysierende Hydroxyethylstärke-Lösung einem Mischer/Wärmetauscher 14 zugeführt, der mit einem Behälter 16 verbunden ist, der als Hydrolysimittel, beispielsweise Salzsäure aufweist. In dem Mischer/Wärmetauscher 14 erfolgt eine pH-Wert-Einstellung auf 1-2 und eine Temperierung der Lösung auf eine vorgewählte Hydrolysetemperatur, beispielsweise 70-80°C.

Anschließend wird die Hydrolyselösung mittels einer Pumpe 18 mit einer vorgegebenen Pumprate durch eine erste Rohrleitung 20 einem Reaktor 22 (gemäß der Zeichnung drei Reaktoreinheiten 24-28) als Reaktionsstrecke (Haupt- oder Grobhydrolysestation) derart zugeführt, daß die Hydrolyselösung gegen die Schwerkraft von unten nach oben steigt, wie dies durch die Pfeilrichtung in den Reaktoreinheiten 24-28 dargestellt ist. Zu diesem Zwecke weist die Reaktoreinheit 24 in der Betriebslage einen unten angeordneten Einlaßstutzen 23 und einen oben angeordneten Auslaßstutzen 25 auf. Diese Stutzen 23 und 25 sind gleichermaßen bei den übrigen Reaktoreinheiten 26 und 28 vorgesehen. Die Rohrleitung 20 ist dabei in ihrem Querschnitt so dimensioniert, daß die jeweils aus dem Reaktor 24-28 ankommenden Hydrolyseschichten im wesentlichen nicht miteinander vermischt werden.

Andererseits kann es jedoch aber auch ausreichen, daß nur eine Reaktoreinheit 24 als Haupthydrolysestation (strichliert mit 22 dargestellt) eingesetzt wird, sofern diese ausreichend in seinem Volumen dimensioniert ist. Erfindungswesentlich ist es dabei, daß die langsam hochsteigende Hydrolyse-Lösung sich nicht in ihren Schichten miteinander vermischt, d.h. die einzelnen Schichten mit ihren unterschiedlichen Hydrolysezuständen sollen sich, ähnlich den Böden bei der fraktionierten Destillation, nicht miteinander vermischen. Infolgedessen kann am oberen Ausgangspunkt der Reaktoreinheiten 24-28 jeweils eine Lösung mit einem definierten Hydrolysegrad abgezogen werden, wobei anschließend eine Feinein-

stellung der Hydrolyse erfolgen kann. Die Reaktoreinheiten 24-28 werden daher als Haupthydrolysestation bezeichnet. Insbesondere sind die Reaktoreinheiten 24-28, in ihrem Innenraum nicht mit Mischelementen ausgerüstet, die eine Vermischung der gesamten Hydrolyse-Lösung bewirken könnten. Es soll also der Hydrolysegradient, der mit der Viskosität der einzelnen Schichten korreliert wird, im wesentlichen unverändert bleiben, d.h es soll keine Vermischung der einzelnen Schichten untereinander stattfinden.

Die Reaktoreinheiten 24-28 weisen vorteilhaftweise einen Temperiermantel 27 auf, wie er symbolisch bei der Reaktoreinheit 26 in der Zeichnung gezeigt ist. Dieser Temperiermantel ist mit einer auf einer vorbestimmten Temperatur gehaltenen Temperierflüssigkeit, üblicherweise Wasser, durchflossen und hält somit den Inhalt der jeweiligen Reaktoreinheiten 24-28 auf der gewünschten Temperatur. Letztere wird von Fall zu Fall dadurch bestimmt, daß an bestimmten Stellen die Reaktoreinheiten 24-28 Flüssigkeitsproben zur Bestimmung der jeweiligen Viskosität, d.h. des jeweiligen Hydrolysegrads entnommen werden und hieraus anhand von Tabellen und der bekannten Förderrate der Endhydrolysegrad bestimmt wird.

Die Dimensionierung der Reaktoreinheiten 24-28 ist derart ausgelegt, daß eine Mindestdurchströmungsgeschwindigkeit bei einer vorbestimmten Viskosität sichergestellt ist, um eine Vermischung der jeweiligen Schichten infolge Diffusion zu verhindern. Letztere hängt u.a. im wesentlichen von der Viskosität ab. So liegt die Untergrenze der Strömungsgeschwindigkeit bei etwa 3 cm/min., wenn die Viskosität der zu hydrolysierenden Lösung bei etwa 20 mPa x s liegt. Vorteilhaftweise liegt die Strömungsgeschwindigkeit zwischen 5-20, insbesondere zwischen 10-15 cm/min.

Auch das Längen-/Durchmesserverhältnis der Reaktoreinheiten 24-28 wird vom Durchsatz der zu hydrolysierenden Lösung bestimmt. Vorteilhaftweise liegt dieses Verhältnis zwischen 10:1 bis 20:1.

Vorteilhafterweise ist die Haupthydrolysestation 22 durch eine zweite Rohrleitung 30 mit einer Feinhydrolysestation 32 (strichliert dargestellt) verbunden, wie sie durch die Reaktoreinheiten 34-40 gekennzeichnet ist. Diese Reaktoreinheiten 34-40 sind vorteilhafterweise mit einer Temperiereinheit 42 verbunden, beispielsweise durch einen Temperiermantel, durch den eine auf einer vorbestimmten Temperatur gehaltene Temperierflüssigkeit fließt und der dem Temperiermantel 27 entspricht. Hierdurch kann die für die Hydrolyse zweckmäßige Temperatur eingestellt werden, die vorteilhafterweise mittels der sich jeweils einstellenden Viskosität in der Hydrolyselösung überwacht und gesteuert wird. Des weiteren sind diese Reaktoreinheiten 34-40 mit schematisch dargestellten Mischelementen 44 ausgerüstet, so daß innerhalb der Reaktoren eine einheitliche Durchmischung stattfindet, um eine einheitliche Hydrolyse zu gewährleisten. Die Temperiereinheit 42 ist in der Zeichnung lediglich in Verbindung mit der Reaktoreinheit 34 dargestellt und kann natürlich auch bei den anderen Reaktoreinheiten 36-40 vorgesehen sein. Dergleichen wird sie aus einer üblichen nicht gezeigten Temperierflüssigkeitsquelle gespeist.

Es kann beispielsweise in der Haupthydrolysestation 22 eine Hydrolyse bis zu 95 % stattfinden, während in der Feinhydrolysestation 32 nur noch 5 % des angestrebten Hydrolysegrads erzielt werden.

Wie vorstehend erwähnt, muß die Feinhydrolysestation 32 erfundungsgemäß nicht vorgesehen sein, da dort ein Hydrolyseprodukt mit einer engen Molekulargewichtsverteilung hergestellt wird. Ist eine solche enge Verteilung nicht notwendig, so kann eine solche Feinhydrolysestation 32 entfallen.

Wie in der Zeichnung dargestellt, wird die zu hydrolysierende Flüssigkeit in der Feinhydrolysestation 32 vorteilhafterweise ebenfalls von unten nach oben geführt, um Schwerkrafeinflüsse im wesentlichen auszuschalten.

Um die Hydrolyse zu stoppen, wird die Lösung am Ende der Hydrolyse in einer Neutralisationsstation 46 mit Natronlauge vermischt, die aus dem Vorratsbehälter 48 überführt wird. Insofern ist das Gefäß 46 mit einer dritten Rohrleitung 50 mit der Feinhydrolysestation 32 verbunden.

Anschließend wird das Gemisch zur weiteren Aufarbeitung, beispielsweise Diafiltration und Sprühtrocknung, aus dem Gefäß 46 in weitere, nicht gezeigte Bearbeitungsapparaturen überführt.

Die Erfindung wird durch folgendes Beispiel näher erläutert.

#### Beispiel 1

Durch Zugabe von Wasser und Lauge wird eine 30%ige Stärkelösung hergestellt. Daraus wird in einer kontinuierlichen Stärkeethoxylierungsanlage mittels Ethylenoxid Hydroxyethylstärke mit einem Molekulargewicht von 1,4 Millionen Dalton hergestellt und mit einem Volumenstrom von ca. 11,3 l/h einem Rohrreaktor ohne Mischelemente zugeführt. Der Reaktor hat die Dimension von ca. 2,6m x DN 100. Die Ethoxylierung ist nicht Gegenstand der Erfindung, da auch eine Stärke für die nachfolgende Hydrolyse eingesetzt werden kann.

Der Hydroxyethylstärkelösung wird vor Einleiten in einen Hydrolysereaktor 0,2 l/h 25 %-ige HCl zudosiert; ferner wird die Reaktionslösung mittels eines Wärmeaustauschers auf eine Temperatur von 70°C gebracht, wobei der pH-Wert auf etwa 1,0 gebracht wird. Der Hydrolysereaktor wird mittels Temperierung auf 70°C gehalten, wobei es wesentlich ist, daß die unbehandelte Lösung den Reaktor, der ohne Mischelemente auskommt, von unten nach oben (gegen die Schwerkraft)

durchströmt. Die Verweilzeit der Lösung beträgt ca. 2 Stunden. Dabei wurde das Molekulargewicht von 1,4 Mio. auf 300 000 Dalton reduziert.

In einem vorteilhafterweise nachgeschalteten Feinhydrolyse teil, der aus mehreren Reaktoren mit statischen Mischelementen besteht, wird ein Endmolekulargewicht (Gewichtsmittel) von etwa 250.000 Dalton eingestellt. Die Hydrolyse wird sodann mittels Neutralisation beendet. Das Gemisch wird mittels Diafiltration mit Hilfe einer Membran einer Ausschlußgrenze von 50.000 Dalton gereinigt. Das getrocknete Produkt ist hervorragend geeignet als Plasmastreckmittel.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauten Stärkederivaten, die gegebenenfalls substituiert sind, durch Umsetzen mit einem Hydrolysemittel in einem wässrigen Medium und anschließendes Neutralisieren zum Abbruch der Hydrolyse, dadurch gekennzeichnet, daß man kontinuierlich eine Lösung oder Suspension, die die zu hydrolysierende, gegebenenfalls substituierte Stärke enthält, durch eine Reaktionsstrecke im wesentlichen vermischungsfrei gegen die Schwerkraft in der Hydrolysestufe führt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsstrecke zumindest einen rohrförmigen Reaktor (24-28) aufweist, der in der Betriebslage einen unten angeordneten Einlaßstützen (23) und einen oben angeordneten Auslaßstützen (25) aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man im Anschluß an die Haupthydrolyse gemäß Anspruch 1 eine Feinhydrolyse durchführt, bei der man die grob hydrolysierte Stärkelösung einem rohrförmigen Reaktor (34) mit Mischelementen (44) bei einer vorbestimmten Temperatur zuführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die rohrförmigen Reaktoren (24-28 und 34-40) im Betriebszustand im wesentlichen senkrecht angeordnet werden und das zu hydrolysierende Produkt von unten nach oben geführt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die rohrförmigen Reaktoren auf eine vorbestimmte Temperatur von 25-100°C temperiert werden.

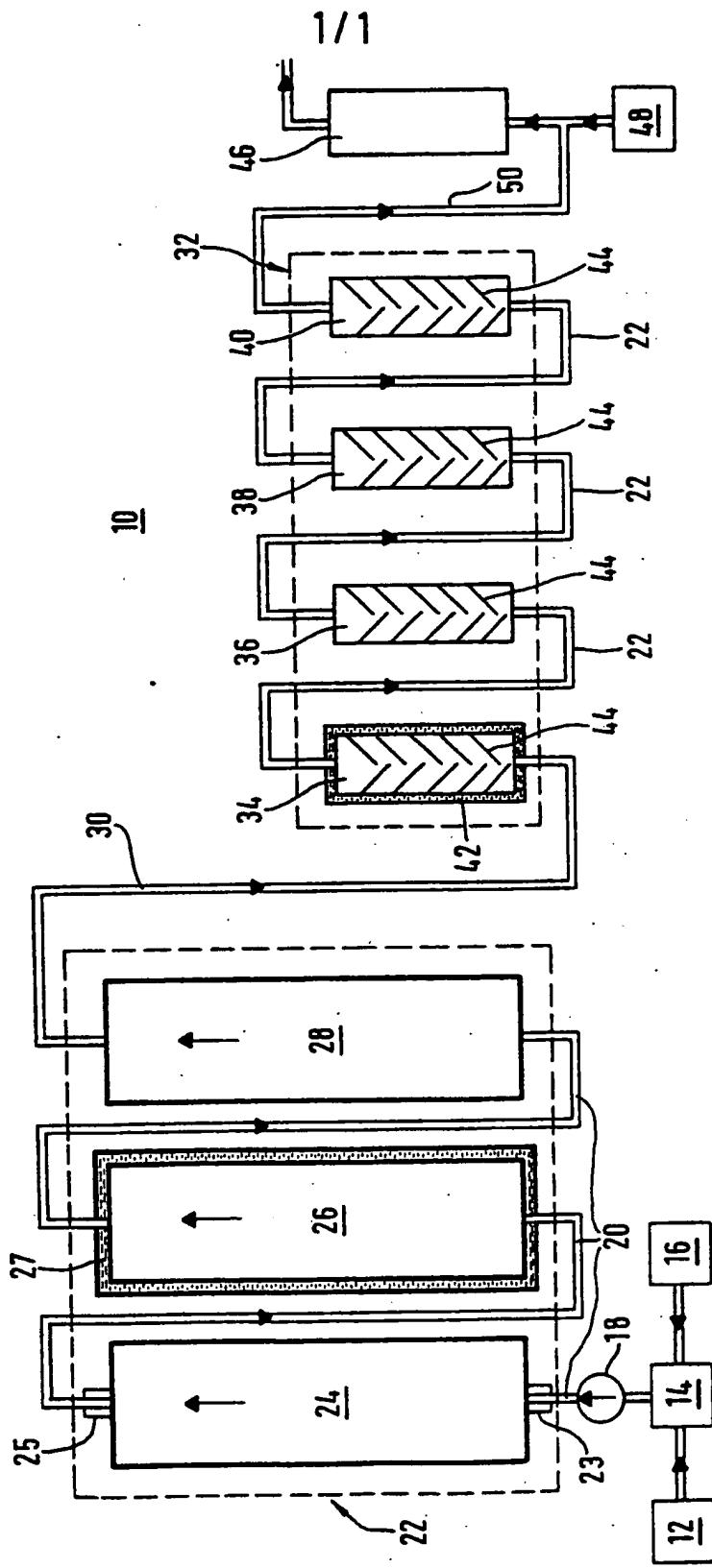
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Haupthydrolyse im rohrförmigen temperierten Reaktor (22) zu 60-95 % durchführt.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man veretherte Stärke, vorzugsweise eine mit Ethylenoxid und/oder Propylenoxid veretherte Stärke, insbesondere Wachsmaisstärke einsetzt.
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Feinhydrolyse mit mehreren, mit statischen Mischelementen (44) versehenen Reaktoren (34-40) durchführt.
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man teilabgebaute Stärke kontinuierlich mit Ethylenoxid in basischem Milieu ethoxyliert, das ethoxylierte Produkt mit Mineralsäure ansäuert, die Haupthydrolyse bei einer Reaktionstemperatur von 60-100°C durchführt und die Hydrolyse durch Neutralisation mit Lauge und Abkühlen beendet.
10. Verwendung des nach einem der Ansprüche 1 bis 9 hergestellten hydrolytisch abgebauten Produkts als Plasmastreckmittel oder zur Herstellung von Dialyselösungen.
11. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 mit einer Einspeiseeinrichtung (12) für Stärkelösung, einem Behälter (16) für ein Hydrolysierungsmittel, einer Misch- und Erwärmungsstation (14) zum Mischen der Stärkelösung mit dem Hydrolysierungsmittel und Erwärmen des Gemisches auf eine vorbestimmte Temperatur,

einer Pumpanordnung (18) zum Einspeisen des Gemischs in wenigstens einen Reaktor (22).

einer Rohrleitung (20), die sämtliche Einheiten miteinander verbindet, sowie einer Neutralisationsstation (46) zum Neutralisieren des Gemischs,

wobei der Reaktor (22) in der Gebrauchslage im wesentlichen senkrecht angeordnet ist und einen untenliegenden Einlaßstutzen (23) und einen obenliegenden Auslaßstutzen (25) aufweist und die Pumpanordnung (18) so betrieben ist, daß sie kontinuierlich mit einer vorbestimmten Pumprate die Stärkelösung dem untenliegenden Einlaßstutzen (23) zuführt, so daß die Stärkelösung gegen die Schwerkraft durch den Reaktor (22) zum Auslaßstutzen (25) gefördert wird.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß dem Reaktor (22) als Haupthydrolysestation eine Feinhydrolysestation (32) in Form wenigstens einer Reaktoreinheit (34-40) nachgeschaltet ist, die jeweils Mischelemente (44) aufweist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktoren (24-28 und 34-40) jeweils mit einer Temperiereinheit (27, 42) versehen sind.



**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 98/05011

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 C08B30/12 C08B31/12 A61K31/72

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsattribute)  
IPK 6 C08B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 29 30 614 A (A.P.V. CO. LTD) 7. Februar 1980 siehe Ansprüche 1,4,6; Abbildung 1	1,2,11
A	DE 36 04 415 A (CARO THOMAS) 13. August 1987 siehe Ansprüche 1,4,6,9; Abbildung 1	1,2,11
A	DE 28 37 067 A (KYORIN SEIYAKU K.K.) 17. Mai 1979 siehe Ansprüche	1,7,9,10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweckmäßig erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem andamen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"B" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendeadatum des internationalen Recherchenberichts

16. Dezember 1998

23/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Mazet, J-F

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Anhänger zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05011

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 2930614 A	07-02-1980		GB 2029432 A	19-03-1980
			AU 4958579 A	12-02-1981
			BR 7904813 A	17-06-1980
			ZA 7903859 A	30-07-1980
DE 3604415 A	13-08-1987		DE 3623431 A	28-01-1988
DE 2837067 A	17-05-1979		JP 1264758 C	16-05-1985
			JP 54069193 A	02-06-1979
			JP 59041441 B	06-10-1984

T7

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 05 MAY 1999

WIPO PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>FR3365</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP98/05011</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>07/08/1998</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>08/08/1997</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>C08B30/12</b>		
Anmelder <b>FRESENIUS AG et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

I     Grundlage des Berichts  
II     Priorität  
III     Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit  
IV     Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung  
V     Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung  
VI     Bestimmte angeführte Unterlagen  
VII     Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung  
VIII     Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags <b>27/01/1999</b>	Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>03.05.99</b>
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 eprmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Puttins, U</b> Tel. Nr. (+49-89) 2399 8661



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05011

## I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

### Beschreibung, Seiten:

1-12 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-13 ursprüngliche Fassung

### Zeichnungen, Blätter:

1/1 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:  
 Ansprüche, Nr.:  
 Zeichnungen, Blatt:

3.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/05011

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Neuheit:**

Der Gegenstand vorliegender Ansprüche 1 bis 13 ist neu im Vergleich zum Stand der Technik, wie er im Internationalen Recherchenbericht zitiert worden ist. In EP,A,0 402 724 (D1), die in der Beschreibung erwähnt ist und als nächstliegender Stand der Technik betrachtet werden kann, ist nämlich ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauten Stärkederivaten nicht beschrieben, bei dem die Stärke zusammen mit einem wässrigen Hydrolysemittel durch ein Reaktorrohr im wesentlichen vermischtungsfrei gegen die Schwerkraft geführt wird. In einem nächsten Schritt wird dann durch Neutralisation die Hydrolyse abgebrochen.

**2. Erforderische Tätigkeit:**

Der Gegenstand vorliegender Ansprüche 1 bis 13 beruht auch auf einer erforderlichen Tätigkeit, da weder in D1 allein noch in Verbindung mit einem anderen, im Internationalen Recherchenbericht genannten, Dokument aus den folgenden Gründen ein Hinweis auf das beanspruchte Verfahren zu entnehmen ist:

D1 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von hydrolytisch abgebauten Stärkederivaten, bei dem die Stärke mit Alkali und einem Hydroxyethylierungsmittel diskontinuierlich umgesetzt wird.

Das in vorliegenden Ansprüchen beanspruchte Verfahren unterscheidet sich von dem aus D1 bekannten Verfahren dadurch, daß es kontinuierlich in einem Reaktor abläuft, wobei die Reaktionsmischung gegen die Schwerkraft geführt wird, um ein Vermischen weitgehend zu vermeiden.

Im Vergleich zur Lehre aus D1 besteht die Aufgabe in vorliegender Anmeldung darin, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter Stärke mit einer engen Molekulargewichtsverteilung zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Eigenschaften der Abbauprodukte gezielt einzustellen, das einfach auszuführen ist und das wirtschaftlich arbeitet.

Die Anmelderin hat in einem Beispiel gezeigt, daß die gestellte Aufgabe durch den Anmeldungsgegenstand gelöst werden konnte.

Da nicht vorauszusehen war, daß das beanspruchte Verfahren zu Endprodukten mit einheitlichem Profil und günstiger, d.h. enger Molekulargewichtsverteilung führen würde, und auch kein weitere Dokument ein kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von Stärkederivaten offenbaren konnte, kann das Beruhen des Anmeldungsgegenstandes auf einer erforderischen Tätigkeit anerkannt werden.

**Zu Punkt VII**

**Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

- a) Die Ausdrücke "und dergleichen" bzw. "und dgl." und "usw." auf den Seiten 3, 6 und 7 sollten nicht zur Erweiterung von Listen konkreter Beispiele verwendet werden, da dies zu Unklarheiten führen kann.
- b) Auf Seite 6 muß es in Zeile 3 "Hydrolysegrads" heißen.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

- 1) In Anspruch 1 beinhaltet das Wort "Hydrolysemittel" nicht nur die im beanspruchten Verfahren eingesetzten sauren Hydrolysemittel, sondern z.B. auch Enzyme. Dies macht den Umfang des Anspruchs unklar gegenüber der in der Beschreibung offenbarten Lehre.

2) In Anspruch 7 haben die Wörter "vorzugsweise" und "insbesondere" sowie die bevorzugten Ausführungsformen, die diesen Wörtern folgen, keine beschränkende Wirkung auf den Umfang des Anspruchs. Diese bevorzugten Ausführungsformen könnten allenfalls zum Gegenstand von weiteren Unteransprüchen gemacht werden.

QL  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>FR3365</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b>	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. <b>PCT/EP98/05011</b>	International filing date ( <i>day/month/year</i> ) <b>07 August 1998 (07.08.1998)</b>	Priority date ( <i>day/month/year</i> ) <b>08 August 1997 (08.08.1997)</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>C08B30/12</b>		
Applicant <b>FRESENIUS AG</b>		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand <b>27 January 1999 (27.01.1999)</b>	Date of completion of this report <b>03 May 1999 (03.05.1999)</b>
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1-12, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the claims, Nos. 1-13, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig 1/1, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 98/05011**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1. Novelty:**

The subject matter of the present Claims 1 to 13 is novel over the prior art as cited in the international search report. EP-A-0 402 724 (D1), which is mentioned in the description and can be considered the closest prior art, does not describe a method for the continuous production of hydrolytically broken-down starch derivatives, in which the starch is conveyed together with an aqueous hydrolysis agent against gravity through a reactor pipe essentially without mixture. In a next step, hydrolysis is interrupted by neutralisation.

**2. Inventive step:**

The subject matter of the present Claims 1 to 13 also involves an inventive step, since D1 neither on its own, nor in combination with any other document cited in the search report, suggests the claimed method, for the following reasons:

D1 discloses a method for producing hydrolytically broken-down starch derivatives in which the starch is reacted discontinuously with alkali and with a hydroxyethylation

agent.

The method claimed in the present application differs from the method known from D1 in that it takes place continuously in a reactor, wherein the reaction mixture is conveyed against gravity so as to substantially avoid mixing.

Compared to the teaching of D1, the object of the present application is to provide a method for the continuous production of hydrolytically broken-down starch with a narrow molecular weight distribution which permits the characteristics of the breakdown products to be specifically standardised, which is simple to carry out and which is economical.

The applicants have shown in an example that the object in question can be achieved by the subject matter of the application.

Since it could not be predicted that the claimed method would lead to end products with a unitary profile and a better, that is, narrower, molecular weight distribution, and since, in addition, no other document could disclose a continuous method for the production of starch derivatives, the involvement of an inventive step can be acknowledged for the subject matter of the application.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No.  
PCT/EP 98/05011**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

- a) The expressions "and such like", "and similar" and "etc." on pages 3, 6 and 7 should not be used to expand lists of concrete examples, since this can lead to a lack of clarity.
- b) On page 3, line 6, there is a grammatical error. The German should read "Hydrolysegrads".

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 98/05011

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- 1) In Claim 1 the word "hydrolysis agent" does not only include the acid hydrolysis agents used in the method, but, for example, also enzymes. This makes the scope of the claim unclear in relation to the teaching disclosed in the description.
- 2) In Claim 7, the words "preferably" and "in particular" and the preferred embodiments which follow these words do not have any limiting effect on the scope of the claim. These preferred embodiments could at best be used as the subject matter of further subordinate claims.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>FR3365</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 98/ 05011</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>07/08/1998</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>08/08/1997</b>
Anmelder <b>FRESENIUS AG et al.</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3.  In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
  - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde,
  - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 

Abb. Nr. 1  wie vom Anmelder vorgeschlagen  keine der Abb.

  - weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

# PCT

## ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)  
(max. 12 Zeichen) FR3365

### Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von hydrolytisch abgebauter ggf. substituierter Stärke, Verwendung der hydrolytisch abgebauten Stärke und Vorrichtung zu ihrer Herstellung

### Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Fresenius AG  
Gluckensteinweg 5  
61350 Bad Homburg  
Deutschland

Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:

Telefaxnr.:

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten für folgende Staaten:

### Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Sommermeyer, Klaus  
In der Laubach 26  
61191 Rosbach  
Deutschland

Diese Person ist:

nur Anmelder

Anmelder und Erfinder

nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten für folgende Staaten:

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

### Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:  Anwalt  gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staates anzugeben.)

Luderschmidt, Wolfgang; Mai, Peter; Oppermann, Frank; Schüler, Helga; Schüler, Horst; Greiber, Dieter  
John-F.-Kennedy Str.4  
65189 Wiesbaden

Telefonnr.:

0611/778440

Telefaxnr.:

0611/7784477

Fernschreibnr.:

Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

## Fortsetzung von Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Wird keines der folgenden Felder benutzt, so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Henning, Klaus  
Landrat-Beckmann-Straße 21  
61250 Usingen  
Deutschland

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Görg, Michael  
Wiesenstraße 3  
61197 Florstadt  
Deutschland

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Maul, Thomas  
Friedbergstraße 62  
61169 Friedberg-Ockstadt  
Deutschland

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Diese Person ist:

 nur Anmelder Anmelder und Erfinder nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

Diese Person ist Anmelder  alle Bestimmungsstaaten  alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika  nur die Vereinigten Staaten von Amerika  die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben.

## Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden):

## Regionales Patent

- AP ARIPO-Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swasiland, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- EA Eurasisches Patent: AM Armenien, AZ Aserbaidschan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- EP Europäisches Patent: AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- OA OAPI-Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben) .....

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albanien .....                          | <input type="checkbox"/> LS Lesotho .....   |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien .....                          | <input type="checkbox"/> LT Litauen .....   |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich .....                        | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg .....                                       |
| <input type="checkbox"/> AU Australien .....                        | <input type="checkbox"/> LV Lettland .....  |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidschan .....                     | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau .....                                 |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina .....               | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar .....                                      |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados .....                          | <input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien ..... |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien .....                         | <input type="checkbox"/> MN Mongolei .....  |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien .....              | <input type="checkbox"/> MW Malawi .....  |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus .....                           | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko .....                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada .....                 | <input checked="" type="checkbox"/> NO Norwegen .....                             |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein .....  | <input type="checkbox"/> NZ Neuseeland .....                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China .....                  | <input type="checkbox"/> PL Polen .....   |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba .....                              | <input type="checkbox"/> PT Portugal .....  |
| <input type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik .....             | <input type="checkbox"/> RO Rumänien .....  |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland .....                       | <input type="checkbox"/> RU Russische Föderation .....                            |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark .....                          | <input type="checkbox"/> SD Sudan .....   |
| <input type="checkbox"/> EE Estland .....                           | <input type="checkbox"/> SE Schweden .....  |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien .....                           | <input type="checkbox"/> SG Singapur .....  |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland .....                          | <input type="checkbox"/> SI Slowenien .....                                       |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich .....            | <input type="checkbox"/> SK Slowakei .....  |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien .....                          | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone .....                                    |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana .....                             | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan .....                                   |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia .....                            | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan .....                                    |
| <input type="checkbox"/> GW Guine-Bissau .....                      | <input type="checkbox"/> TR Türkei .....  |
| <input type="checkbox"/> HR Kroatiens .....                         | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago .....                             |
| <input type="checkbox"/> HU Ungarn .....                            | <input type="checkbox"/> UA Ukraine .....   |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesien .....                        | <input type="checkbox"/> UG Uganda .....  |
| <input type="checkbox"/> IL Israel .....                            | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika .....       |
| <input type="checkbox"/> IS Island .....                            | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan .....                                      |
| <input type="checkbox"/> JP Japan .....                             | <input type="checkbox"/> VN Vietnam .....   |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia .....                             | <input type="checkbox"/> YU Jugoslawien .....                                     |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan .....                       | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe .....  |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea ..... |   |
| <input type="checkbox"/> KR Republik Korea .....                    |   |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan .....                        |   |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia .....                       |   |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka .....                         |   |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia .....                           |   |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung einer Bestimmung erfolgt durch die Einreichung einer Mitteilung, in der diese Bestimmung angegeben wird, und die Zahlung der Bestimmungs- und der Bestätigungsgebühr. Die Bestätigung muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr. VI PRIORITYANSPRUCH			Die Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung		Ist die frühere Anmeldung eine:	national Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung: * regionales Amt internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 08/08/1997	197 34 370.8	DE			
Zeile (2) 08/10/1997	197 44 353.2	DE			
Zeile (3)					

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) \_\_\_\_\_ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

\* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

#### Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche; Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen	Staat (oder regionales Amt)
ISA /			

#### Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE

Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern:	Dieser internationale Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:
Antrag : 04	1. <input type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 12	2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht
Ansprüche : 03	3. <input checked="" type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht; Aktenzeichen (falls vorhanden):
Zusammenfassung : 01	4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift
Zeichnungen : 01	5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet:
Sequenzprotokollteil der Beschreibung :	6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache:
Blattzahl insgesamt : 21	7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderem biologischen Material
	8. <input type="checkbox"/> Sequenzprotokolle für Nucleotide und/oder Aminosäuren in computerlesbarer Form
	9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln aufführen):

Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): 1 Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

#### Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWAHLTS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.



Dr. Jüdenschmidt  
(Zus. 141)

Vom Anmeldeamt auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung:	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> eingegangen: <input type="checkbox"/> nicht eingegangen:
3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung:	
4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT:	
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchengebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro:

## PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

**NOTIFICATION OF RECEIPT OF  
RECORD COPY**  
(PCT Rule 24.2(a))

To:

LUDERSCHMIDT, Wolfgang  
John-F.-Kennedy-Straße 4  
D-65189 Wiesbaden  
ALLEMAGNE

Eing.: 16. Nov. 1998

Frist: .....

Date of mailing (day/month/year) 22 October 1998 (22.10.98)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference FR3365	International application No. PCT/EP98/05011

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

FRESENIUS AG (for all designated States except US)  
SOMMERMEYER, Klaus et al (for US)

International filing date	:	07 August 1998 (07.08.98)
Priority date(s) claimed	:	08 August 1997 (08.08.97)
	:	08 October 1997 (08.10.97)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau	:	20 October 1998 (20.10.98)
---	---	----------------------------

List of designated Offices	:
----------------------------	---

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE  
National :BR,CA,CN,MX,NO,US

**ATTENTION**

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- time limits for entry into the national phase
- confirmation of precautionary designations
- requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer:  S. Baharou
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

**INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE**

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS**

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

**REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS**

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>FR3365</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 98/05011</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>07/08/1998</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>08/08/1997</b>

Anmelder

**FRESENIUS AG et al.**

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nichtrecherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3.  In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt.
  - das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
  - das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
    - dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
  - das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
  - wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
  - wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 

Abb. Nr. 1  wie vom Anmelder vorgeschlagen  keine der Abb.

  - weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
  - weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.